

酰基辅酶A短链合成酶在肿瘤中的研究进展

贾玉芳^{1,2}, 黄小琴^{1,2}, 涂名进^{1,3}, 张海涛^{1,2*}

(¹广东医科大学生物化学与分子生物学教研室&多肽和蛋白质应用重点实验室, 湛江 524023;

²广东医科大学医学技术学院, 东莞 523808; ³广东医科大学附属医院呼吸疾病研究所, 湛江 524001)

摘要: 肿瘤细胞的代谢异常活跃, 可通过调节代谢酶的水平和功能或获取其他能源物质来满足其能量代谢需要。当肿瘤细胞缺氧或葡萄糖受限时, 可利用短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)作为其能量物质来源。酰基辅酶A短链合成酶(acyl-CoA short chain synthetases, ACSSs)能够催化SCFAs合成乙酰辅酶A。乙酰辅酶A是一种关键的代谢中间产物, 不仅为肿瘤细胞的存活提供能量供应, 且是蛋白质乙酰化修饰的供体。蛋白质乙酰化是一种重要的翻译后修饰(post-translational modifications, PTMs), 参与调节细胞行为, 在肿瘤的发生发展中起一定的作用。研究ACSSs在肿瘤细胞中的代谢, 尤其是应激代谢状态中的作用具有重要意义。为此, 本文对近年有关ACSSs的研究进行综述, 以期ACSSs在肿瘤中的研究提供帮助。

关键词: 酰基辅酶A短链合成酶; 短链脂肪酸; 肿瘤代谢; 乙酰化修饰

Research progress of acyl CoA short chain synthetase in tumor

JIA Yufang^{1,2}, HUANG Xiaoqin^{1,2}, TU Mingjin^{1,3}, ZHANG Haitao^{1,2*}

(¹Department of Biochemistry and Molecular Biology & Key Laboratory of Peptide and Protein Applications,

Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China; ²School of Medical Technology, Guangdong Medical

University, Dongguan 523808, China; ³Institute of Respiratory Diseases, Affiliated Hospital of Guangdong

Medical University, Zhanjiang 524001, China)

Abstract: Tumor cells have an abnormally active metabolism and can meet their energy metabolic needs by regulating the level and function of metabolic enzymes or by obtaining other energy substances. When tumor cells are hypoxic or glucose-restricted, short-chain fatty acids (SCFAs) can be used as their source of energy substances. Acyl-CoA short chain synthetases (ACSSs) catalyze the synthesis of acetyl-CoA from SCFAs. Acetyl-CoA is a key metabolic intermediate, which not only provides energy supply for tumor cell survival, but also serves as a donor for protein acetylation modification. Protein acetylation is an important post-translational modifications (PTMs) involved in regulating cellular behavior and plays a role in tumor occurrence and development. It is important to study the role of ACSSs in tumor cell metabolism, especially in stress metabolic state. To this end, this paper reviews the recent studies on ACSSs with the aim of contributing to the study of ACSSs in tumors.

Key Words: acyl-CoA short chain synthetases; short-chain fatty acid; tumor metabolism; acetylation modification

收稿日期: 2021-06-15

基金项目: 国家自然科学基金项目(81772634); 广东医科大学学科建设项目(4SG21012G); 佛山市第四人民医院“登峰计划”高水平医院建设开放课题(FSSYKF-2020019)

第一作者: E-mail: jiayf1996@163.com

*通信作者: E-mail: taohaizhang33@163.com

酰基辅酶A短链合成酶(acyl-CoA short chain synthetases, ACSSs)家族包括ACSS1、ACSS2和ACSS3三种酶,均参与短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)的分解以产生乙酰辅酶A。SCFAs是一类主要由乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐组成的能源物质,其主要来源于哺乳动物肠道厌氧微生物群代谢膳食纤维的发酵产物^[1]。正常氧条件下,肿瘤细胞碳源的积累及能量的利用主要是通过糖酵解和谷氨酰胺分解提供的,但在缺氧条件下,肿瘤细胞对葡萄糖和谷氨酰胺的依赖性降低,对SCFAs的利用上升,尤其是乙酸盐。乙酰辅酶A是一种重要的维持细胞物质代谢和细胞生理功能的中间代谢物,肿瘤细胞中乙酰辅酶A的主要来源依次为葡萄糖、氨基酸(包括谷氨酰胺和谷氨酸)和乙酸盐^[2]。除了葡萄糖和谷氨酰胺外,乙酸盐也可作为一种替代碳源,支持肿瘤细胞的生长。ACSSs参与SCFAs的利用,可为处于能量代谢应激状态的肿瘤细胞提供乙酰辅酶A以维持其能量代谢,对ACSSs的研究具有重要意义,有望发现新的治疗靶点或药物。

1 ACSSs蛋白家族

人类基因组中已被确认的酰基辅酶A合成酶(acyl-CoA synthetases, ACSs)蛋白质共有26种^[3]。根据其脂肪酸底物链的长短,ACSs可分为六个家族:短链ACSs、中链ACSs、长链ACSs、超长链ACSs、bubblegum ACSs(ACSBG)和一组非特征化ACSs^[3]。每种ACS都有特定的底物,发挥独特的

作用。ACSSs参与SCFAs的活化,催化SCFAs与辅酶A形成硫酯键从而生成脂肪酸酰基辅酶A,发挥重要的代谢调节功能。ACSSs家族成员蛋白结构域见图1,其结构域信息来源于STRING网站(<https://www.string-db.org/>)。

ACSS1、ACSS2和ACSS3是ACSSs基因家族的三种亚家族成员,都是单拷贝基因^[4]。ACSS1和ACSS3都是线粒体基质酶,而ACSS2定位于细胞质和细胞核中。三种酶的最适底物不同,ACSS1和ACSS2对乙酸盐有高度特异性,而ACSS3与丙酸盐更亲和。鉴于ACSS1、ACSS2和ACSS3虽属同一家族,但存在特性差异,而蛋白质对各种生命活动的发生至关重要,为此,比较三者的氨基酸序列,观察三者蛋白质一级结构有无分别、序列同一性高低。人ACSS1(NP_001239604.1)、人ACSS2(NP_001070020.2)和人ACSS3(NP_001317171.1)序列均来源于NCBI数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)。三者序列比较见图2,序列同一性为47.61%;ACSS3与ACSS1和ACSS2分别具有31.05%和31.71%的序列同一性,低于ACSS1与ACSS2的序列同一性(43.21%)(表1)。

1.1 ACSS1的功能

ACSS1在心脏、骨骼肌和棕色脂肪组织中高度表达^[5],其诱导产生的反应产物乙酰辅酶A进入三羧酸循环,氧化分解产生能量。ACSS1的表达水平在禁食时强烈上升^[5],即生酮条件诱导其表达。ACSS1基因缺陷小鼠与正常对照小鼠的骨骼肌相比,在禁食期间所测三磷酸腺苷(adenosine

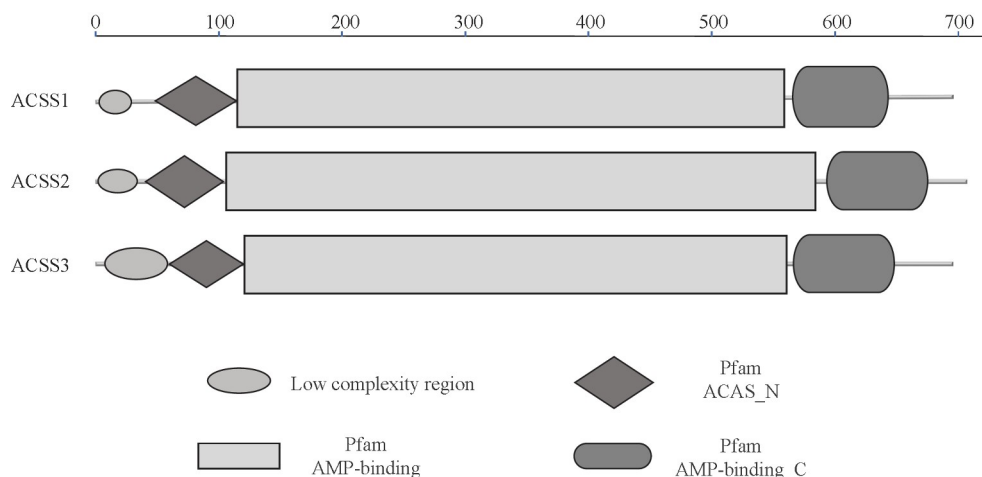


图1 ACSSs家族成员结构域示意图

human_ACSS1	..MAARTLGRGVRLLSRLGLSCQPARPFCVSAPRRAASGSGSAPAVAAAAAQPGS...YPAISNCAARBAAPFWGPL	76
human_ACSS2	MGLPEERVSRGSGSRGQEEACAGGRARSWSFPEVSRSAHVPSLQR....DRELHRRSVSEBREFWGD	65
human_ACSS3	MKPSWLQCRKVTSAGGLGGFLFGSSPARGACAALRALVVPGRGGLGGRCRALSSGSGSEKTHFAASVTEPERFWGKA	80
human_ACSS1	RDILVNDTPYH...TVWDCDFSTGR..IGWELGGQNVSVNCLIQ..HVRSPESVLIWERDEPGTEVRHTYRELLET	149
human_ACSS2	RKE.FYWKTCPCGPFLLRYNEDVTKGKIFIEWMKGATINICYNVLRNVHEKELGDKVAFYWEENEPGETTQHTYHQLIVQ	144
human_ACSS3	EQISWYK.....FWTKLENKHSPSTREVEGMLNICYNVLRNHIENG..GDKTPIIYDSPVTINKATFIYKEVLEQ	151
human_ACSS1	TCLRLANTKRECVHRGIERVYMEVSLAVAAMLACARIGAVETVIFAGHSAESACRINDAKCKVVIINQGLRGGRV	229
human_ACSS2	VQCESNVLRKQCIQKGRFVAYYEMIELVVMACARIGALESIVFAGHSSSESICRHLSSCSLLITDAFYRGEKLV	224
human_ACSS3	VSKLAGVLRKGIKKGITVVIYEMIEQAMYMLACARIGAPESLIHGGGASKPSRNDHVKPKVVVNASFGIEFGRRV	231
human_ACSS1	ELKKIVLEPVKHC....ETVQHVLAHRTDNKVHMGD.....LIVPLEQ	269
human_ACSS2	NLKEPLADELQCKQEKGEFVRCIVVHKLGRAELGMDSTSGSPPIKRCSPDVQGLKEKSKRVQFQISWNGIIEIWNHE	304
human_ACSS3	EYVPLVLEPLKIG...QHKFDKILIYNRPMEAVFLAP.....GRILDWDE	274
human_ACSS1	PAKEDFVCAPESMGSEDMIFNLYTSGTGMFKGIVHTQAGLLYAALTHKLVFDHQPQDIFGCVLHGWIGHSHSYVVG	349
human_ACSS2	IQCEAEDCECEPEWCDPEHILFILIYTSSTGMFKGVVHTVGGMLYVATTFKYVDFHAEDEVWCTALHGWIGHSHSYVVG	384
human_ACSS3	PAKAKQSHDCVPVLS..EHFLYLYTSGTIGLPGKQVIRFTGGAVMLHWSMSSIYGLQFGEVWVAASDLGAVVGHSHSYVVG	353
human_ACSS1	PLCKGATSVLEFSTEV..YENAGRYWEIVELRKINQFYCAPTAVALLLK..YEDAWVKKYDRSSLRIGSVGSPINCAWE	426
human_ACSS2	PLANGATSVLEFGIFT..YEDVNRLNSIVDKYKVTKFYTAFTAIRLLMK..FDEFEVTKHSRASLQVIGTVGSPINCAWL	461
human_ACSS3	PILEGNITVLEFGFVGTSDAGAYFVRLAEHGVAALETAFTAIRQQDECAALGKQYSLTRFKTFVAGRCRCDVITLE	433
human_ACSS1	MLHVVGDSRGTLVDTWQC..TGGICIAFRPSEEGAEIL..AMMRPFEGIVFVLMDEKGSVVEGSNVSGALCISQAWFG	503
human_ACSS2	QYHVVGACRCHIVDTWCTETGGHMLTLEPG..ATEMK..GSTTFEEFGVAPAILNESGEELEG.EAEGYLVFQKPFPG	537
human_ACSS3	SKNVRFR...VEVLEHWCETPCSPITASCVGLGNSKTFPGCGKGSVFGYNVMILDNMQKIKARCLGNIVVKLFLFPG	510
human_ACSS1	MARTIYGDHQRVVDAYEKAYFGYFETCDGAYRTEGGYQITGRMDVINISGHLGTAEISDAIADFPAPESAVIEYPH	583
human_ACSS2	IMRTVYGNHERSETTYEKKEFGYVETCDGQORDQIGYVITGSHDMLNVSGLLSTAENVSAIVEEPAEAAVVGPH	617
human_ACSS3	AFSGLRKNQEPKHLHYEKEFGYVETMDAGYMDDEEGLYVMSVVDVINVAGHRISAGATPESILSGITADCAVYKED	590
human_ACSS1	DIKGEAAFAFIVKDSAGD.SDVVVGELKSMVATKIAKYVPEDEILVVKRLPKTRSGKVMRRLIRKAITSEAQELGDTIT	662
human_ACSS2	FVKCECLYCFVILCDGHTF..SPKLTPELKKQIREKIGPIITPDYIQNAPGLPKTRSGKIMRVRVREKTAQND.HDLGDMST	695
human_ACSS3	PLKCHVPLALVLRKDINATEEQVLEIVKHVRQNGFVAFRNAVFVKCLPKTRSGKIFESAPAFVNGK..PKYKIST	668
human_ACSS1	LEDFSIIEILSVYQKCKDKQAAA	686
human_ACSS2	VADFSVISHLFS..HRCLTIQ...	714
human_ACSS3	IEDFSIEGHVEMLKQA.....	685

图2 ACSSs家族成员序列同一性对比图

表1 人ACSS1、ACSS2和ACSS3序列同一性对比表

	ACSS1	ACSS2	ACSS3
ACSS1	687 AA	/	/
ACSS2	43.21%	714 AA	/
ACSS3	31.05%	31.71%	685 AA

triphosphate, ATP)水平降低了50%。此外,当给予低碳水化合物饮食时,ACSS1基因缺陷小鼠的体温较低^[6]。所以,ACSS1在碳水化合物供应不足时,就会利用乙酸盐来供能,维持机体的生命活动。生酮条件下,转录因子Kruppel样因子15和反式转录因子1会增加ACSS1的表达^[7]。

1.2 ACSS2的功能

ACSS2分布广泛,在肝、肾和心脏表达较高,在大脑和睾丸中表达中等^[8],在免疫系统中(包括骨髓和淋巴结)的表达水平最低。ACSS2是一种ATP依赖性酶,使用乙酸盐作为碳源和前体^[9]。

ACSS2表达受调节胆固醇和不饱和脂肪酸合成的转录因子——固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element binding proteins, SREBPs)诱导^[10]。Xu等^[11]关于山羊乳腺的一项研究表明,SREBP1可增加ACSS2的表达,导致脂质合成增加。ACSS2与脂质合成有关,其表达可被低胆固醇和脂肪酸水平上调,被高水平的胆固醇和脂肪酸抑制。与ACSS1不同,在生酮条件下,肝脏和骨骼肌中的ACSS2表达下调^[10]。

关于ACSS2的研究主要集中在两个方面。一方面,ACSS2参与调节能量代谢,促进乙酸盐的使用,产生乙酰辅酶A以维持代谢应激状态下癌细胞的生长^[12]。因此,在多种肿瘤中ACSS2表达上调。另一方面,ACSS2提供蛋白质乙酰化修饰所需的乙酰基,可以作为组蛋白乙酰化的表观遗传调节剂。ACSS2存在于胞质和胞核,其不同的亚细胞定位发挥不同的功能。胞质ACSS2可吸收外

源乙酸盐进行脂肪酸的生物合成,核ACSS2捕获组蛋白脱乙酰过程释放的乙酸盐,以局部产生乙酰辅酶A^[13,14]。关于ACSS2的核易位,其发生机制见图3。细胞缺乏葡萄糖,AMP激活蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)被激活并介导ACSS2第659位丝氨酸残基磷酸化(ACSS2 pS659),ACSS2核定位序列暴露,核质蛋白 α 1/输入蛋白 α 5(karyopherin α 1/importin α 5, KPNA1/importin5)介导ACSS2入核^[15]。在核中,磷酸化的ACSS2与溶酶体和自噬相关基因的主要调节因子TFEB(转录因子EB)形成复合物,利用组蛋白脱乙酰作用产生的乙酸盐局部产生乙酰辅酶A来支持TFEB靶基因启动子区域组蛋白的乙酰化,增强自噬和溶酶体相关基因表达,以对抗营养应激和维持肿瘤细胞的存活和生长^[15]。ACSS2的核易位产生的乙酰辅酶A可用于蛋白质的乙酰化修饰,可能在组蛋白和转录因子^[16]的乙酰化修饰中都起促进作用,进而促进溶酶体生物发生、自噬、细胞存活和脑肿瘤发生^[14,15]的相关基因表达。已有研究表明,AMPK介导的ACSS2 pS659在胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)^[15]和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)^[17]的发生进展中起促进作用。

ACSS2的核易位可能在一些肿瘤的恶性进程中发挥一定的作用,尤其是在缺氧条件下。ACSS2的两种功能作用可因营养状况和应激反应而不同。小鼠在喂食状态下,无损伤或应激情况

发生时,ACSS2主要作为细胞质产脂酶,促进脂质合成和储存。然而,在营养缺乏的情况下,或在应激反应、损伤期间,ACSS2的功能发生改变,有利于作为转录因子辅活化子与许多转录因子复合物一起转移到细胞核。研究发现,在缺氧或葡萄糖剥夺时,细胞摄取乙酸盐增加,同时ACSS2的表达也上升^[18,19]。胞质内ACSS2促进脂质、胆固醇的生成,且发生核易位,使细胞在代谢应激状态下的细胞核中生成一个特定的乙酰辅酶A库。此时,无乙酰化的缺氧诱导因子2(hypoxia inducible factor 2, HIF-2)在cAMP反应元件结合蛋白-结合蛋白(cAMP response element-binding protein-binding protein, CREBBP)的作用下发生乙酰化生成CBP/HIF-2复合物, HIF-2信号增强。CBP/HIF-2复合物在特异性去乙酰化酶Sirtuin 1 (SIRT1)的作用下去乙酰化生成HIF-2,使HIF-2信号减弱(图4)。CBP对HIF-2的乙酰化作用受核ACSS2产生的乙酰辅酶A的调控。当缺乏ACSS2产生的乙酰辅酶A时,在缺氧情况下, HIF-2可与P300形成复合物,但与CBP/HIF-2复合物相比,其诱导HIF-2信号的效率低下。在葡萄糖剥夺时, HIF-2与P300不能形成诱导HIF-2信号的复合物。HIF-2信号的增强及胞质ACSS2促脂质、胆固醇升高的作用均可在代谢应激状态下促进肿瘤的生长与转移。

1.3 ACSS3的功能

ACSS3是一种线粒体基质酶,主要在肝脏和

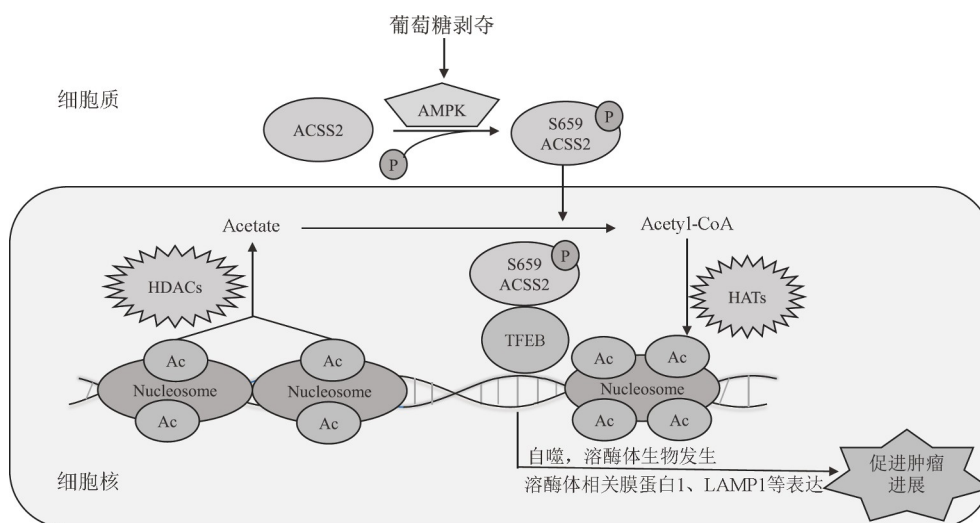


图3 AMPK介导的ACSS2核易位及促进局部组蛋白乙酰化机制

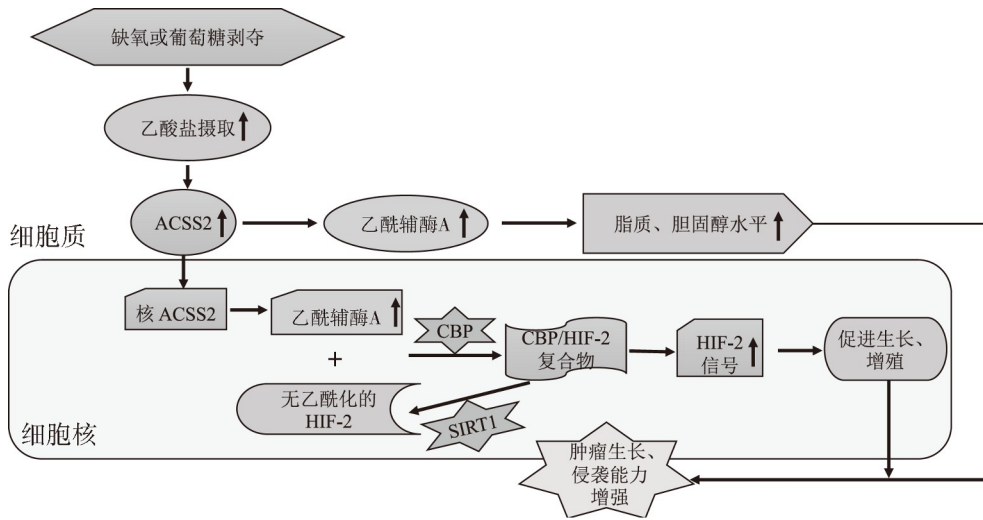


图4 ACSS2/CBP/SIRT1/HIF-2轴对代谢应激状态下肿瘤细胞生长、增殖的调控

肾脏表达, 生酮条件下ACSS3在肝脏中的表达上调^[1], 禁食可显著诱导肝脏中ACSS3 mRNA的表达^[20]。ACSS3具有乙酰辅酶A合成酶活性, 且主要在肝脏中表达。而ACSS1很少存在于肝脏中, 故认为ACSS3有可能是肝脏中ACSS1的替代酶^[1], 但两者的底物偏好是不同的。ACSS3的特异性底物为丙酸盐, 肠道菌群代谢产生SCFAs, 其中95%被结肠细胞吸收运送至门静脉, 剩下的经由粪便排出体外^[21]。哺乳动物中, 丙酸通过肝线粒体基质和肾皮质中的ACSS3转化为丙酰辅酶A^[22]。然后, 丙酰辅酶A通过丙酰辅酶A羧化酶^[23]转化为D-甲基丙二酰辅酶A, 通过甲基丙二酰辅酶A差异异构化酶^[24]异构化为L-甲基丙二酰辅酶A, 并通过甲基丙二酰辅酶A变位酶^[25,26]后段转化为琥珀酰辅酶A。琥珀酰辅酶A随后进入三羧酸循环并转化为草酰乙酸, 草酰乙酸可以用作能量源或糖异生的前体^[27]。尤其是在反刍动物中, 丙酸盐对葡萄糖合成有显著贡献^[28,29]。在其他哺乳动物中, 丙酸盐也能促进肝脏和肾脏的糖异生^[30-32]。ACSS3是肝脏中的线粒体基质丙酰辅酶A合成酶, 其活性可被强力霉素抑制^[33], 关于ACSS3的研究还较少, 丙酸是否为其唯一特异性的底物尚不清楚, 还需进一步的探索。

2 ACSSs与肿瘤的关系

代谢异常与肿瘤的发生发展密切相关, 是许多肿瘤的典型特征之一。以往关于肿瘤的代谢研

究最多的是有氧糖酵解, 即Warburg效应, 但肿瘤细胞不仅表现为对葡萄糖的需求量增加, 对其他的代谢物质如谷氨酰胺、酮体、SCFAs(尤其是乙酸盐)的依赖性也增加了。尤其是当葡萄糖缺乏和缺氧时, 这种替代途径更为重要。ACSSs家族成员在SCFAs的代谢中发挥了重要作用, 均与肿瘤的发生进展有关, 反应产物乙酰辅酶A在这一进程中具有重要意义。乙酰辅酶A作用多样, 包括促进三羧酸循环、表观遗传修饰和脂质的生物合成^[34-36], 可由三种酶产生: ATP柠檬酸裂解酶(ATP citrate lyase, ACL)、丙酮酸脱氢酶复合物(pyruvate dehydrogenase complex, PDC)和ACSSs^[37,38]。在营养丰富的环境中, 乙酰辅酶A主要由ACL产生^[37], 生长信号促进PDC依赖的乙酰辅酶A产生^[38], 但在代谢应激条件下, ACSSs催化产生的乙酰辅酶A对肿瘤的生长起至关重要的作用。ACSSs家族在代谢应激状态下能够维持肿瘤能量代谢, 其研究具有重要意义。

2.1 ACSS2与肝细胞癌

有一项研究根据乙酸盐的代谢对肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)亚型进行分层, 结果显示, ACSS1的高表达与低生存率的HCC亚型3相关, 且在低氧环境中上调。ACSS2在健康的肝组织中高表达^[39], 与高存活率的HCC亚型1相关。HCC亚型2显示存在ACSS3的高表达^[40]。ACSS2可为HIF-2a的乙酰化提供乙酰基, 敲除ACSS2后对HIF-2a的蛋白质表达量并无影响, 但会降低HIF-2a

的乙酰化水平,增强HIF-2 α 活性,提高其下游分子的表达水平,从而诱导上皮间充质转化。表明ACSS2的低表达会促进HCC的转移并预测预后不良,与HCC的恶性程度呈负相关,ACSS2可能起抑制肿瘤的作用^[41]。这与之前对HCC分型研究的结果一致,即正常肝细胞中ACSS2高表达,其表达水平的降低表明HCC的发生和发展在HCC中发挥抑瘤作用。

但关于ACSS2在HCC中的功能研究,也有人提出了不同的观点。Wang等^[42]发现,ACSS2在肿瘤细胞中的不同亚细胞定位发挥不同的功能。由于ACSS2基因不同的转录起始位点,可产生ACSS2-S1和ACSS2-S2两种转录本,ACSS2-S1主要分布于细胞质中,而ACSS2-S2定位在细胞核和细胞质中。ACSS2-S2的核定位有利于为组蛋白的乙酰化修饰提供乙酰辅酶A,从而促进核糖体的生物合成,其过表达会增强细胞增殖和侵袭能力,而大多数肝癌组织中核ACSS2-S2表达是上升的。这一发现揭示了ACSS2-S2在HCC发生进展中的重要作用,通过选择不同的转录起始位点就可以选择性地调节ACSS2的亚细胞定位,靶向ACSS2-S2可能改善HCC患者的预后,延长患者生存期。

2.2 ACSS2与肾细胞癌

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)是一种常见的泌尿系统肿瘤,占有成人恶性肿瘤的2%~3%^[43],通常对化疗和放疗有抵抗力,治疗效果不佳。Yao等^[44]研究发现,在葡萄糖限制的情况下,肿瘤细胞对乙酸盐的摄取大大增加,乙酸盐会增加锌指蛋白(zinc finger protein, SNAI1)和ACSS2的表达,而ACSS2通过激活P13K/AKT信号通路促进RCC细胞的迁移和侵袭^[45]。乙酸盐可通过ACSS2介导的SNAI1调节区的组蛋白乙酰化而促进SNAI1的表达, SNAI1的高表达与RCC患者的低生存率相关。另一项研究也表明,ACSS2在RCC中的表达上调,虽然抑制ACSS2不影响RCC细胞的增殖与凋亡,但会抑制其迁移与侵袭。ACSS2可诱导溶酶体相关膜蛋白1的表达,且促进自噬相关因子的表达,两者均可促进癌细胞的迁移^[46]。Zhang等^[47]关于RCC的研究也指出,ACSS2的高表达可促进RCC的进展和侵袭,与患者预后不良相关。

2.3 ACSS2与非小细胞肺癌

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是最常见的肺癌类型,由于其高转移、易复发和耐药的特性,患者的预后很差^[48]。Yang等^[17]的一项研究发现,酮己糖激酶A(ketohexokinase A, KHK-A)和ACSS2的磷酸化可作为NSCLC患者的预后指标。当葡萄糖缺乏时,AMPK介导ACSS2 pS659,诱导ACSS2核易位,产生大量的乙酰辅酶A用于组蛋白乙酰化和基因表达,进而促进肿瘤的发生与进展。总之,这些结果表明,ACSS2 pS659通过其核功能在肿瘤代谢重编程中起重要作用,其在NSCLC中的高表达与患者总生存期的降低相关。

2.4 ACSS2与食管鳞状细胞癌

关于食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)的一项研究发现,肿瘤细胞在营养缺乏的情况下,AMPK通路被激活,且ACSS2在癌组织中高表达,ACSS2与AMPK通路活性协同调节增殖细胞核抗原的表达,参与ESCC顺铂耐药。且ACSS2可作为识别ESCC高危患者的潜在生物标记^[49]。另一项关于ESCC的研究也提到了ACSS2,低分化的ESCC样本及细胞系中均有组胺H4受体(Histamine h4 receptor, H4R)的高表达,而H4R的激活参与了代谢途径(ACSS2)和非代谢相关途径(丝裂原活化蛋白激酶)对ESCC的增殖和迁移的抑制作用^[50],表明H4R可能成为ESCC的一个新治疗靶点。

2.5 ACSS2与乳腺癌

Liang等^[51]在一项关于乳腺癌的研究中发现,镉暴露抑制ACSS2和表观遗传调节的自噬相关基因5(autophagy-related gene-5, ATG-5)的表达,显著加速了人乳腺癌细胞(MCF-7)和人乳腺导管癌细胞(T47-D)的增殖、迁移和侵袭。ACSS2可增加ATG-5启动子区的乙酰化水平,维持一定的自噬通量,但镉暴露会诱导ACSS2表达下调,从而抑制乳腺癌细胞中ATG-5的依赖性自噬,导致自噬损伤,促进乳腺癌的进展。这一研究也揭示了ACSS2可能是乳腺癌的治疗靶点, Liang等^[52]在之后的研究中也证实了这一点。ACSS2在乳腺癌患者中低表达,与ATG-5表达呈正相关,与ACSS2高

表达患者相比,其无病生存期较短。雷帕霉素可上调ACSS2的表达,且能够与ACSS2直接结合,抑制镉诱导的乳腺癌的进展^[52]。上述研究成果为镉诱导的乳腺癌的临床治疗提供了理论基础,或可作为一种可行的治疗方法,但还缺乏相应的动物实验佐证。

2.6 ACSSs与其他肿瘤

Sahuri-Arisoylu等^[53]在研究乙酸盐对结肠癌细胞生长的影响时发现,乙酸盐可通过调节线粒体的功能而诱导癌细胞死亡。缺氧条件下,结肠癌细胞系HT-29中ACSS2和脂质水平均上升,但细胞增殖能力是下降的,说明ACSS2和脂质水平的增长不足以抵抗乙酸盐的作用。外源性乙酸盐可减少结肠癌细胞增殖,或可作为一种治疗手段。另有一项研究发现,ACSS2在结直肠癌中高表达,并且可能与肿瘤迁移和上皮间质转化活动相关^[54]。Li等^[55]关于宫颈鳞状细胞癌(cervical squamous cell carcinoma, CESC)的一项研究发现,CEC患者ACSS2显著高表达且总体生存期较短,表明ACSS2可作为CEC潜在的诊断指标和预后标志物。ACSS2与CEC中免疫细胞的浸润,特别是巨噬细胞密切相关,与肿瘤相关巨噬细胞的浸润呈正相关,这一研究也提示,或可通过研发ACSS2抑制剂来干扰免疫细胞以实现相关肿瘤的治疗。

在研究代谢应激状态下膀胱癌细胞的生长时,Zhang等^[33]发现,ACSS3负责膀胱尿路上皮癌(bladder urothelial carcinoma, BLCA)细胞中的脂源性乙酰辅酶A的合成,促进BLCA细胞的生长。ACSS3通过调节BLCA中乙酰辅酶A的生成而发挥致癌作用,且在代谢应激状态下,ACSS3是维持乙酰化组蛋白H3和H4水平所必需的,低水平的ACSS3表达的患者有更长的生存期。Chang等^[56]发现,ACSS3表达与胃癌进展相关,可提供乙酰辅酶A供胆固醇的合成,促进胃癌的进展。他们还发现,癌细胞在饥饿的状态下,可通过CCAAT-增强子结合蛋白 α (ccaat-enhancer binding proteins alpha, C/EBP α)-ACSS3轴促进肿瘤代谢进程。在关于结膜黑色素瘤(conjunctival melanoma, CJM)的一项研究中,Cisarova等^[57]发现了ACSS3的一个

错义突变(NM_024560: c.1594C>T/p.P532S),且研究发现突变(p.P532S) ACSS3基因的过表达会导致结膜复发性恶性黑色素瘤-1细胞具有更高的增殖活性,表明ACSS3参与了CJM肿瘤的发生。另有一项研究则展示了ACSS3的不同功能,Zhou等^[58]发现,低表达ACSS3提示前列腺癌(prostate cancer, PCa)预后不良。因为ACSS3可通过下调脂滴相关蛋白的表达而减少脂质沉积,这会增加肿瘤细胞内质网应激,促使细胞发生凋亡,抑制PCa进展,所以高水平的ACSS3表达对PCa患者是有利的。

关于ACSS与肿瘤之间的关系不能一概而论,在不同的肿瘤发生过程中其表达水平有所不同。ACSS2在HCC、GBM^[59]、乳腺癌^[59]、PCa^[12]、膀胱癌^[60]、宫颈癌^[61]和结直肠癌中调节癌细胞能量代谢,但ACSS2是癌症的促进因子还是抑制因子,尚存在争议,这可能与乙酸盐的代谢密切相关。ACSS1参与黑色素瘤细胞的细胞存活和肿瘤生长,尤其体现在*BRAF*突变型的患者中,同时靶向ACSS1和突变*BRAF*可能显著改善黑色素瘤患者的临床疗效^[62]。此外,ACSS1在HCC的发展中也有一定作用。ACSS3目前的研究还较少,在肿瘤中发挥的作用也依肿瘤类型不同而有所区别。

3 基于ACSSs的肿瘤治疗

肿瘤细胞缺氧或葡萄糖摄入不足时,ACSS2就会易位至核。Ni等^[63]研究发现,miR-15a-5p在肿瘤细胞缺氧时可转运至核内,胞核中大量积累的miR-15a-5p可与ACSS2的3'-UTR区域结合抑制ACSS2的表达。MiR-15a-5p通过抑制ACSS2活性,进而抑制ACSS2介导的乙酰辅酶A活性和组蛋白的乙酰化,抑制脂质合成,降低肺癌细胞的转移能力。但关于miR-15a-5p在缺氧条件下入核并抑制ACSS2表达的机制尚需进一步研究。在前文提到的ACSS2与ESCC的关系中,Mi等^[49]也提出了siRNA可以抑制ACSS2的活性。在对乳腺癌的研究中,Liang等^[52]提出,ACSS2可作为治疗靶点,与雷帕霉素直接结合,抑制镉介导的乳腺癌的进展,或可为乳腺癌的治疗提供一种新的思路。靶向ACSS2可能为一部分肿瘤治疗提供机会,但应综合考虑生成的乙酰辅酶A和蛋白质的乙酰化修饰的平衡。ACSS2表达量与肿瘤的恶性程度取决于

肿瘤细胞的类型,这有可能是ACSS2在不同细胞中的作用侧重点不同引起的。强力霉素可诱导稳定细胞系中的ACSS3沉默,已在Zhang等^[33]的BLCA实验中得以验证,且表明给予强力霉素治疗的BLCA细胞形成的异种移植物的肿瘤生长受到明显抑制。

4 讨论与展望

总体而言,ACSSs家族影响肿瘤代谢主要靠乙酰辅酶A发挥作用,但乙酰辅酶A的代谢复杂,影响因素众多,我们研究单个蛋白时,应尽量避免其他因素的干扰。目前对ACSSs家族的研究还不够,针对其在不同肿瘤中所展现的作用不同,我们应进一步细化分析,研究其不同的代谢通路或者其他的影响因素,以便找到相应的代谢靶点,达到肿瘤诊断、治疗、预后的目的。关于乙酸盐的代谢作用,尚需进一步的研究,乙酸盐对肿瘤细胞的作用取决于肿瘤细胞的整体代谢组成与环境构成,并不能一概而论。例如在HCC、GBM、PCa等多种癌症中,乙酸盐可作为糖的替代来源,支持肿瘤细胞的生长,但在结肠癌中却表现为抑制肿瘤细胞的增殖,所以关于乙酸盐的具体代谢机制尚需研究以便把握不同癌症的这一特点以达到预期的治疗效果。且关于ACSS2核易位的研究应进一步深入,我们之前的研究已说明缺氧时AMPK的大量积累可促使ACSS2发生核易位,促进肿瘤的进展,但尚不清楚是否还存在其他调节来影响这一过程。

参考文献

- [1] Yoshimura Y, Araki A, Maruta H, et al. Molecular cloning of rat acss3 and characterization of mammalian propionyl-CoA synthetase in the liver mitochondrial matrix. *J Biochem*, 2017, 161(3): 279-289
- [2] Kamphorst JJ, Chung MK, Fan J, et al. Quantitative analysis of acetyl-CoA production in hypoxic cancer cells reveals substantial contribution from acetate. *Cancer Metab*, 2014, 2: 23
- [3] Watkins PA, Maiguel D, Jia Z, et al. Evidence for 26 distinct acyl-coenzyme A synthetase genes in the human genome. *J Lipid Res*, 2007, 48(12): 2736-2750
- [4] Castro LF, Lopes-Marques M, Wilson JM, et al. A novel acetyl-CoA synthetase short-chain subfamily member 1 (Acss1) gene indicates a dynamic history of paralogue retention and loss in vertebrates. *Gene*, 2012, 497(2): 249-255
- [5] Fujino T, Kondo J, Ishikawa M, et al. Acetyl-CoA synthetase 2, a mitochondrial matrix enzyme involved in the oxidation of acetate. *J Biol Chem*, 2001, 276(14): 11420-11426
- [6] Sakakibara I, Fujino T, Ishii M, et al. Fasting-induced hypothermia and reduced energy production in mice lacking acetyl-CoA synthetase 2. *Cell Metab*, 2009, 9(2): 191-202
- [7] Yamamoto J, Ikeda Y, Iguchi H, et al. A krüppel-like factor KLF15 contributes fasting-induced transcriptional activation of mitochondrial acetyl-CoA synthetase gene AceCS2. *J Biol Chem*, 2004, 279(17): 16954-16962
- [8] Luong A, Hannah VC, Brown MS, et al. Molecular characterization of human acetyl-CoA synthetase, an enzyme regulated by sterol regulatory element-binding proteins. *J Biol Chem*, 2000, 275(34): 26458-26466
- [9] Zlotorynski E. ACSS2 boosts local histone acetylation. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18(7): 405
- [10] Sone H, Shimano H, Sakakura Y, et al. Acetyl-coenzyme A synthetase is a lipogenic enzyme controlled by SREBP-1 and energy status. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2002, 282(1): E222-E230
- [11] Xu H, Luo J, Ma G, et al. Acyl-CoA synthetase short-chain family member 2 (ACSS2) is regulated by SREBP-1 and plays a role in fatty acid synthesis in caprine mammary epithelial cells. *J Cell Physiol*, 2018, 233(2): 1005-1016
- [12] Schug ZT, Peck B, Jones DT, et al. Acetyl-CoA synthetase 2 promotes acetate utilization and maintains cancer cell growth under metabolic stress. *Cancer Cell*, 2015, 27(1): 57-71
- [13] Gao X, Lin SH, Ren F, et al. Acetate functions as an epigenetic metabolite to promote lipid synthesis under hypoxia. *Nat Commun*, 2016, 7(1): 11960
- [14] Bulusu V, Tumanov S, Michalopoulou E, et al. Acetate recapturing by nuclear acetyl-CoA synthetase 2 prevents loss of histone acetylation during oxygen and serum limitation. *Cell Rep*, 2017, 18(3): 647-658
- [15] Li X, Yu W, Qian X, et al. Nucleus-translocated ACSS2 promotes gene transcription for lysosomal biogenesis and autophagy. *Mol Cell*, 2017, 66(5): 684-697.e9
- [16] Xu M, Nagati JS, Xie J, et al. An acetate switch regulates stress erythropoiesis. *Nat Med*, 2014, 20(9): 1018-1026
- [17] Yang X, Shao F, Shi S, et al. Prognostic impact of metabolism reprogramming markers acetyl-CoA synthetase 2 phosphorylation and ketohexokinase-A expression in non-small-cell lung carcinoma. *Front Oncol*, 2019, 9: 1123

- [18] Chen R, Xu M, Nagati JS, et al. The acetate/ACSS2 switch regulates HIF-2 stress signaling in the tumor cell microenvironment. *PLoS One*, 2015, 10(2): e0116515
- [19] Chen R, Xu M, Nagati J, et al. Coordinate regulation of stress signaling and epigenetic events by Acss2 and HIF-2 in cancer cells. *PLoS One*, 2017, 12(12): e0190241
- [20] Ellis JM, Bowman CE, Wolfgang MJ. Metabolic and tissue-specific regulation of acyl-CoA metabolism. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0116587
- [21] Dawson AM, Holdsworth CD, Webb J. Absorption of short chain fatty acids in man. *Exp Biol Med*, 1964, 117(1): 97-100
- [22] Ash R, Baird GD. Activation of volatile fatty acids in bovine liver and rumen epithelium. Evidence for control by autoregulation. *Biochem J*, 1973, 136(2): 311-319
- [23] Kalousek F, Darigo MD, Rosenberg LE. Isolation and characterization of propionyl-CoA carboxylase from normal human liver. Evidence for a protomeric tetramer of nonidentical subunits. *J Biol Chem*, 1980, 255(1): 60-65
- [24] Mazumder R, Sasakawa T, Kaziyo Y, et al. Metabolism of propionic acid in animal tissues. *J Biol Chem*, 1962, 237(10): 3065-3068
- [25] Ledley FD, Lumetta M, Nga Nguyen P, et al. Molecular cloning of L-methylmalonyl-CoA mutase: gene transfer and analysis of mut cell lines. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988, 85(10): 3518-3521
- [26] Jansen R, Kalousek F, Fenton WA, et al. Cloning of full-length methylmalonyl-CoA mutase from a cDNA library using the polymerase chain reaction. *Genomics*, 1989, 4(2): 198-205
- [27] Bloemen JG, Olde Damink SWM, Venema K, et al. Short chain fatty acids exchange: Is the cirrhotic, dysfunctional liver still able to clear them? *Clin Nutr*, 2010, 29(3): 365-369
- [28] Leng RA, Annison EF. Metabolism of acetate, propionate and butyrate by sheep-liver slices. *Biochem J*, 1963, 86(2): 319-327
- [29] Wiltrout DW, Satter LD. Contribution of propionate to glucose synthesis in the lactating and nonlactating cow. *J Dairy Sci*, 1972, 55(3): 307-317
- [30] Lorber V, Lifson N, et al. Conversion of propionate carbon to liver glycogen in the intact rat, studied with C13-labeled propionate. *Fed Proc*, 1947, 6(1 Pt 2): 272
- [31] Krebs HA, Yoshida T. Renal gluconeogenesis. 2. The gluconeogenic capacity of the kidney cortex of various species. *Biochem J*, 1963, 89(2): 398-400
- [32] Weidemann MJ, Krebs HA. Acceleration of gluconeogenesis from propionate by DL-carnitine in the rat kidney cortex. *Biochem J*, 1969, 111(1): 69-81
- [33] Zhang J, Duan H, Feng Z, et al. Acetyl-CoA synthetase 3 promotes bladder cancer cell growth under metabolic stress. *Oncogenesis*, 2020, 9(5): 46
- [34] Comerford SA, Huang Z, Du X, et al. Acetate dependence of tumors. *Cell*, 2014, 159(7): 1591-1602
- [35] Jaworski DM, Namboodiri AMA, Moffett JR. Acetate as a metabolic and epigenetic modifier of cancer therapy. *J Cell Biochem*, 2016, 117(3): 574-588
- [36] Yoshii Y, Furukawa T, Saga T, et al. Acetate/acetyl-CoA metabolism associated with cancer fatty acid synthesis: overview and application. *Cancer Lett*, 2015, 356(2): 211-216
- [37] Wellen KE, Hatzivassiliou G, Sachdeva UM, et al. ATP-citrate lyase links cellular metabolism to histone acetylation. *Science*, 2009, 324(5930): 1076-1080
- [38] Sutendra G, Kinnaird A, Dromparis P, et al. A nuclear pyruvate dehydrogenase complex is important for the generation of acetyl-CoA and histone acetylation. *Cell*, 2014, 158(1): 84-97
- [39] Björnson E, Mukhopadhyay B, Asplund A, et al. Stratification of hepatocellular carcinoma patients based on acetate utilization. *Cell Rep*, 2015, 13(9): 2014-2026
- [40] Bidkhorji G, Benfeitas R, Klevstig M, et al. Metabolic network-based stratification of hepatocellular carcinoma reveals three distinct tumor subtypes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(50): E11874-E11883
- [41] Sun L, Kong Y, Cao M, et al. Decreased expression of acetyl-CoA synthase 2 promotes metastasis and predicts poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci*, 2017, 108(7): 1338-1346
- [42] Wang YH, Huang S, Zhu L, et al. Alternative transcription start site selection in ACSS2 controls its nuclear localization and promotes ribosome biosynthesis in hepatocellular carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 514(3): 632-638
- [43] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 7-30
- [44] Yao L, Jiang L, Zhang F, et al. Acetate promotes *SNAIL* expression by ACSS2-mediated histone acetylation under glucose limitation in renal cell carcinoma cell. *Biosci Rep*, 2020, 40(6): 32458971
- [45] Sui A, Xu Y, Yang J, et al. The histone H3 Lys 27 demethylase KDM6B promotes migration and invasion of glioma cells partly by regulating the expression of *SNAIL*. *Neurochem Int*, 2019, 124: 123-129
- [46] Yao L, Guo X, Gui Y. Acetyl-CoA synthetase 2 promotes cell migration and invasion of renal cell carcinoma by upregulating lysosomal-associated membrane protein 1 expression. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(3): 984-992
- [47] Zhang S, He J, Jia Z, et al. Acetyl-CoA synthetase 2

- enhances tumorigenesis and is indicative of a poor prognosis for patients with renal cell carcinoma. *Urol Oncol*, 2018, 36(5): 243.e9-243.e20
- [48] Liu M, Zhang Y, Zhang J, et al. MicroRNA-1253 suppresses cell proliferation and invasion of non-small-cell lung carcinoma by targeting WNT5A. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 189
- [49] Mi L, Zhou Y, Wu D, et al. ACSS2/AMPK/PCNA pathway-driven proliferation and chemoresistance of esophageal squamous carcinoma cells under nutrient stress. *Mol Med Rep*, 2019, 20(6): 5286-5296
- [50] He GH, Ding JQ, Zhang X, et al. Activation of histamine H4 receptor suppresses the proliferation and invasion of esophageal squamous cell carcinoma via both metabolism and non-metabolism signaling pathways. *J Mol Med (Berl)*, 2018, 96(9): 951-964
- [51] Liang Y, Pi H, Liao L, et al. Cadmium promotes breast cancer cell proliferation, migration and invasion by inhibiting ACSS2/ATG5-mediated autophagy. *Environ Pollut*, 2021, 273: 116504
- [52] Liang Y, Yi L, Deng P, et al. Rapamycin antagonizes cadmium-induced breast cancer cell proliferation and metastasis through directly modulating ACSS2. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 224: 112626
- [53] Sahuri-Arisoylu M, Mould RR, Shinjyo N, et al. Acetate induces growth arrest in colon cancer cells through modulation of mitochondrial function. *Front Nutr*, 2021, 8: 588466
- [54] 于童, 崔龙, 刘辰莹, 等. 乙酰辅酶A合成酶2在结直肠癌中的表达及生物学功能. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20(10): 1174-1179
- [55] Li CJ, Chiu YH, Chang C, et al. Acetyl coenzyme A synthase 2 acts as a prognostic biomarker associated with immune infiltration in cervical squamous cell carcinoma. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(13): 3125
- [56] Chang WC, Cheng WC, Cheng BH, et al. Mitochondrial acetyl-CoA synthetase 3 is biosignature of gastric cancer progression. *Cancer Med*, 2018, 7(4): 1240-1252
- [57] Cisarova K, Folcher M, El Zaoui I, et al. Genomic and transcriptomic landscape of conjunctival melanoma. *PLoS Genet*, 2020, 16(12): e1009201
- [58] Zhou L, Song Z, Hu J, et al. ACSS3 represses prostate cancer progression through downregulating lipid droplet-associated protein PLIN3. *Theranostics*, 2021, 11(2): 841-860
- [59] Mashimo T, Pichumani K, Vemireddy V, et al. Acetate is a bioenergetic substrate for human glioblastoma and brain metastases. *Cell*, 2014, 159(7): 1603-1614
- [60] Lee MY, Yeon A, Shahid M, et al. Reprogrammed lipid metabolism in bladder cancer with cisplatin resistance. *Oncotarget*, 2018, 9(17): 13231-13243
- [61] Su Y, Ling R, Zhou Y, et al. Knockdown of ACSS2 inhibits invasion and migration of cervical cancer cells induced by nutrient stress and its mechanism. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*, 2019, 35(10): 926-931
- [62] Lakhter AJ, Hamilton J, Konger RL, et al. Glucose-independent acetate metabolism promotes melanoma cell survival and tumor growth. *J Biol Chem*, 2016, 291(42): 21869-21879
- [63] Ni Y, Yang Y, Ran J, et al. MiR-15a-5p inhibits metastasis and lipid metabolism by suppressing histone acetylation in lung cancer. *Free Radical Biol Med*, 2020, 161: 150-162